

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1923-1924 — N° 40

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DE L'ADRÉNALINE
SUR LA DOULEUR DES TABÉTIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 19 Décembre 1923

PAR

Jean-Joseph-Roger-Henri REGINENSI

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à MONT-DE-MARSAN (Landes), le 2 mars 1899.

Examinateurs de la Thèse	{	MM. CRUCHET, professeur	Président.
		MANDOUL, professeur	Juges.
		CABANNES, agrégé	
		R. SIGALAS, agrégé	

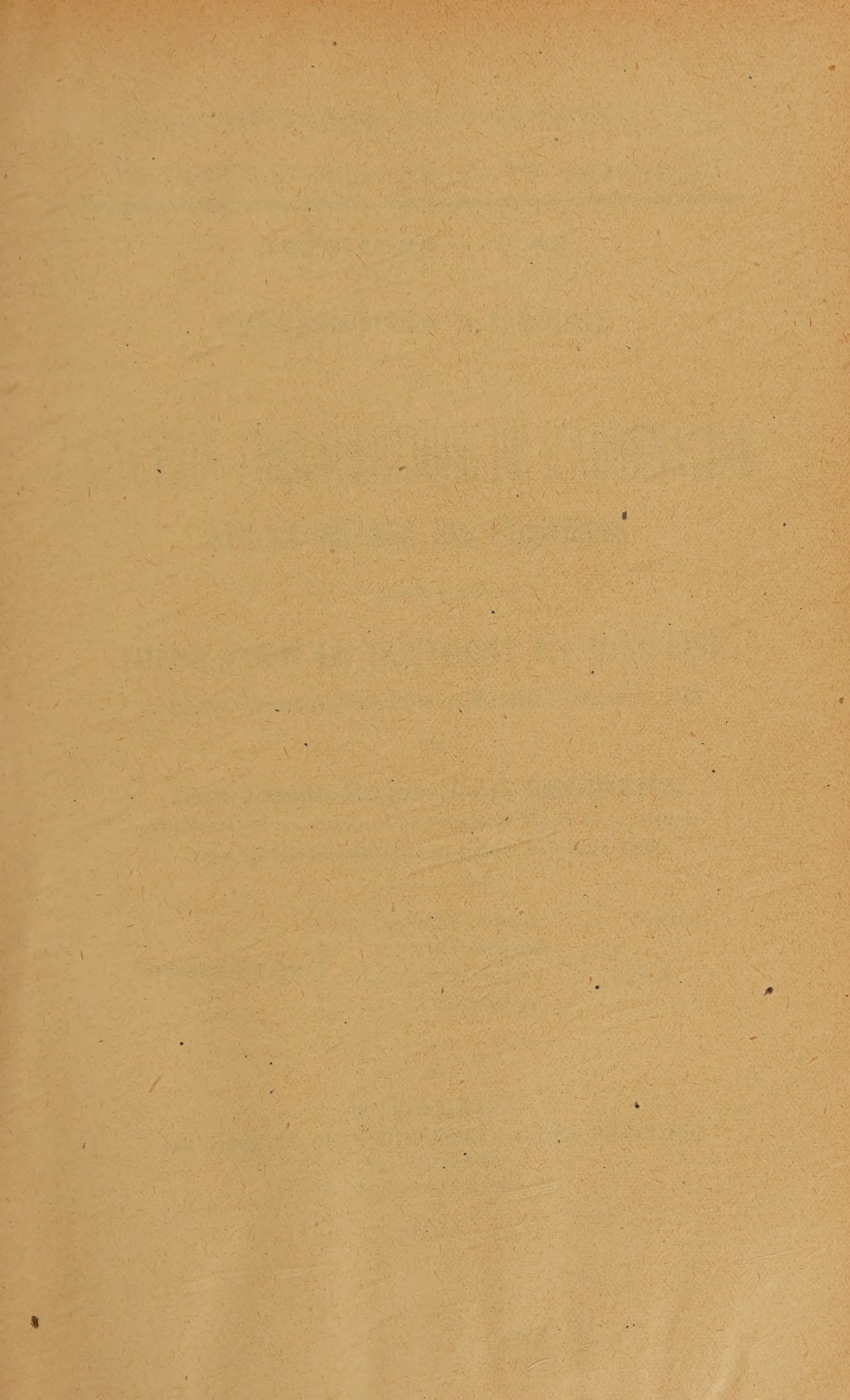
BORDEAUX

IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

17, RUE POQUELIN-MOLIÈRE, 1

1923



UNIVERSITE DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

1923-1924 — N° 40

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DE L'ADRÉNALINE
SUR LA DOULEUR DES TABÉTIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 19 Décembre 1923

PAR

Jean-Joseph-Roger-Henri REGINENSI

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

Né à MONT-DE-MARSAN (Landes), le 2 mars 1899.

Examineurs de la Thèse	{	MM. CRUCHET, professeur	<i>Président.</i>
		MANDOUL, professeur	} <i>Juges.</i>
		CABANNES, agrégé.....	
		R. SIGALAS, agrégé.....	

BORDEAUX
IMPRIMERIE DE L'ACADÉMIE ET DES FACULTÉS

Y. CADORET

47, RUE POQUELIN-MOLIERE, 4

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM LANELONGUE, BADAL, PITRES, ARNOZAN, POUSSON.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale.....	VERGER.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	CASSAËT.	Médecine expérimentale.....	FERRÉ.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	LAGRANGE.
id.....	VILLAR.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	DENUCÉ.
Pathologie et thérapeutique générales.....	CRUCHET.	Clinique gynécologique.....	BÉGOUIN.
Clinique d'accouchements.....	RIVIÈRE.	Clinique médicale des maladies des enfants..	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DENIGES.
Anatomie.....	PICQUÉ.	Physique pharmaceutique.....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clinique des malad. exotiques	LE DANTEC.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	W. DUBREUIL H.
Hygiène.....	AUCHÉ.	Pathol. ext. et chirurg. opératoire et expériment.	GUYOT.
Médecine légale et déontologie.....	N.	Clinique des maladies nerveuses et mentales..	ABADIE.
Physique biologique et clin. d'électricité médicale	BERGONIÉ.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURE.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	BARTHE.
Botanique et matière médicale.....	BEILLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	SELLIER.
Pharmacie.....	DUPOUY.		

MM. PRINCETEAU (Anatomie). — LABAT (Pharmacie). — CARLES (Thérapeutique et pharmacologie).
PETGES (Vénérologie).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie et embryologie.....	VILLEMIN.	Médecine générale.....	MICHELEAU.
Histologie.....	LACOSTE.	id.....	BONNIN.
Physiologie.....	DELAUNAY.	Maladies mentales.....	PERRENS.
Anatomie pathologique.....	MURATET.	Médecine légale.....	LANDE.
Parasitologie et sciences naturelles.....	R. SIGALAS.	Chirurgie générale.....	ROCHER.
id.....	N.	id.....	DUVERGEY.
Physique biologique et médicale.....	RECHOU.	id.....	PAPIN.
Chimie biologique et médicale.....	HERVIEUX.	Obstétrique.....	PERY.
Médecine générale.....	MAURIAC.	id.....	FAUGÈRE.
id.....	LEURET.	Ophtalmologie.....	TEULIÈRES.
id.....	DUPERIÉ.	Oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
id.....	GREYX.	Pharmacie.....	GOLSE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.	Démonstrations et préparations pharmaceutiques	LABAT.
Médecine opératoire.....	N.	Chimie.....	N.
Accouchements.....	PERY.	Pathologie interne.....	N.
Ophtalmologie.....	CABANNES.	Chimie analytique.....	N.
Puériculture.....	ANDÉRODIAS.	Hygiène appliquée.....	N.

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes... MM. ROCHER.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle..... GOURDON.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

Sa vie toute de droiture et d'honneur sera
l'exemple que je suivrai.

A LA MEMOIRE DE MON FRÈRE PIERRE

Tombé glorieusement, le 4 novembre 1918,
à l'attaque du canal de la Sambre à l'Oise,
en avant d'Oisy (Aisne).
Croix de guerre. Médaille militaire.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE PAUL

Tué à l'ennemi, le 2 juin 1918, au combat
du Buisson de Borny (Aisne).
Croix de guerre. Médaille militaire.

A MA MÈRE

En témoignage de profonde affection et de
reconnaissance.

A MES ONCLES ET A MES TANTES

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES CAMARADES

DE L'ÉCOLE PRÉPARATOIRE TEMPORAIRE DE MÉDECINE NAVALE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL BARTHÉLÉMY

*Directeur de l'École principale du Service de Santé de la Marine,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN PRINCIPAL BROCHET

*Sous-Directeur de l'École principale du Service de Santé de la Marine,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A MES PROFESSEURS

DE L'ÉCOLE DE BORDEAUX

A MES MAÎTRES

DE LA FACULTÉ ET DES HÔPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOLIN DE TEYSSIEU

*Ancien chef de clinique des maladies nerveuses et mentales
à la Faculté de médecine de Bordeaux,
Médecin-chef du service régional de neuro-psychiatrie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Décoré de la Croix de guerre,
Officier de l'Aigle Blanc de Pologne.*

En témoignage de ma plus vive reconnaissance pour ses conseils toujours donnés avec la plus grande bienveillance et son aide si précieuse au cours de l'élaboration de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. ABADIE

*Professeur de Clinique des maladies nerveuses et mentales
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Médecin des hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Décoré de la Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. CRUCHET

*Professeur de Pathologie et de Thérapeutique générales à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

Va notre reconnaissance pour le grand
honneur qu'il nous a fait en acceptant la pré-
sidence de notre thèse.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DE L'ADRÉNALINE

SUR LA DOULEUR DES TABÉTIQUES

INTRODUCTION

La suppression de la douleur physique a toujours compté comme une des missions principales du médecin, aussi l'étude des voies y parvenant sans trop de dommages pour le patient a-t-elle suscité au cours des siècles d'innombrables recherches.

Parmi les affections douloureuses les plus rebelles, le tabes est de celles qui ont, depuis longtemps, quotidiennement tourmenté le praticien soucieux, à juste titre, de soulager les atroces douleurs du malheureux en proie aux prurits irritants, aux lancées fulgurantes, aux broiements térébrants, aux crises gastriques angoissantes. Les efforts des chercheurs se sont, de ce côté plus spécialement, multipliés dans les voies les plus diverses, avec une ardeur toujours accrue par les succès désespérants et les récidives persistantes de douleurs tenaces impossibles à juguler.

Longtemps empirique, la thérapeutique se borna aux cau-

tères, à la révulsion sous toutes ses formes, puis aux analgésiques chimiques les plus divers : bromures, chloral, aspirine, phénacétine, pyramidon, aconitine, jusquiame et opium furent essayés tour à tour, avec des fortunes différentes, sous les formes, es combinaisons, les associations et les doses les plus variées. Parmi ces dernières, seule, il faut le reconnaître, la morphine parvenait à procurer un soulagement quelque peu durable payé trop cher de la rançon d'une toxicomanie impérieuse et souvent d'une exagération ultérieure des accidents.

Les méthodes dites spécifiques par le mercure et l'arsenic, ou plus récemment le bismuth, se montrèrent aussi foudroyamment inopérantes, en présence de paroxysmes douloureux, parfois violemment exacerbés sous l'influence de l'application intempestive de doses massives et force fut de se rendre aux conseils de prudence et de modération énoncés par l'École bordelaise pour l'administration des mercuriaux (Pitres, Abadie) et par Sicard pour celle des arsenicaux.

Ce n'est que pour mémoire que nous mentionnerons les essais aventureux de traitement chirurgical des crises tabétiques tentés surtout outre-Rhin, sous la forme anodine d'injections intrarachidiennes ou celles plus mutilantes de radicotomie postérieure (opération de Fœrster), d'arrachement des 6^e, 7^e, 8^e, 9^e et 10^e intercostaux (opération de Franke), d'élongation du plexus solaire (Jaboulay), d'ablation des ganglions semi-lunaires, voire même de section des cordons médullaires latéraux. L'échec et les complications les plus dramatiques vinrent seuls, le plus souvent, terminer ces tentatives audacieuses.

La question du soulagement de la douleur des tabétiques reste donc entière et toutes les expériences la concernant sont donc dignes d'intérêt. Nous avons eu la bonne fortune de recueillir auprès de M. le Dr Molin de Teyssieu, dans son service de l'Hôpital Saint-Nicolas, l'observation d'un malade traité par les injections sous-cutanées d'adrénaline et nous avons dès lors songé, sur ses conseils, à consacrer notre thèse inaugurale à l'étude de l'action de ce médicament dont nous avons pu constater, dans quelques cas, les heureux effets.

M. le professeur Abadie a bien voulu, par ailleurs, nous autoriser à publier les résultats des essais de la méthode qui furent tentés à la clinique neuro-psychiatrique de la Faculté; nous l'en remercions bien vivement. Nous avons donc recueilli 7 observations puisées dans ces deux sources et provenant soit du milieu hospitalier, soit de la clientèle de ville; nous les publions comme base de notre travail.

Après un bref historique du procédé tout récent, et de rapides généralités tant sur l'adrénaline et son action physiologique que sur le caractère et la pathogénie des douleurs tabétiques, nous avons successivement étudié le mode d'administration de l'adrénaline dans les poussées douloureuses de la maladie de Duchenne et les doses optima à employer pour obtenir des résultats favorables. Nous avons ensuite passé en revue quelles peuvent être les contre-indications, pour terminer notre étude par un essai d'explication biologique de l'action bienfaisante relevée chez certains malades.

Notre but n'est pas de mettre au point dans ce modeste travail une si délicate question; nous indiquons simplement ici l'état actuel des recherches intéressantes poursuivies depuis peu, surtout à l'étranger, exposant simplement l'opinion des auteurs, nous gardant d'interpréter personnellement les faits et de formuler des conclusions définitives que la date récente des travaux en cours ne permet pas encore d'édifier.

CHAPITRE PREMIER

Historique.

Notre intention n'est pas de reprendre dans cette brève note toute l'histoire du traitement de la douleur chez les tabétiques. De longs chapitres n'y suffiraient pas, tant est longue, ainsi que nous le signalions plus haut, la liste des médications qui y furent successivement employées.

Nous nous limiterons à l'exposé purement énumératif des travaux exclusivement consacrés à l'action analgésique de l'adrénaline en général et plus particulièrement à son application aux pénibles crises algiques du tabes. La liste en sera d'ailleurs brève, car la question, toute d'actualité, est née récemment et n'a encore suscité qu'un nombre restreint de travaux pour la plupart étrangers. La littérature française concernant ce point spécial de l'action adrénalinique est encore plus pauvre; son actif peut se limiter, à notre connaissance, à quelques rares communications dans diverses sociétés savantes, parmi lesquelles les sociétés bordelaises viennent en meilleure place.

Parmi les innombrables études chimiques ou biologiques qui ont suivi la découverte par Takamine, en 1901, de la sécrétion des capsules surrénales, peu nombreuses sont celles qui font mention de son action analgésiante. Carleten fut le premier, en 1909, à signaler cette propriété. Après avoir systématiquement essayé l'administration de solutions d'adrénaline au 1/3.000, il constata dans les affections du système nerveux douloureuses une détente manifeste des symptômes. Les recherches ne furent pas poussées plus avant, ses résultats furent simplement enre-

gistrés sans commentaire ni essai d'explication physiologique ou application thérapeutique ultérieure.

Kreutzfuchs, en 1911, eut l'idée d'appliquer l'adrénaline au traitement des migraines et dit en avoir obtenu de bons résultats sans en préciser exactement le mode d'emploi.

Röhmer l'utilisa, en 1913, dans les crises gastriques du tabes, mais ne paraît pas en avoir recueilli un bénéfice durable. Il n'a, en tout cas, pas poursuivi ses publications sur le sujet.

Zampognini en Italie et Sardou en France, en 1914, s'inspirent des travaux allemands et emploient aussi l'adrénaline par voie digestive dans les crises gastriques du tabes et n'obtiennent aussi que des succès transitoires et des résultats incertains.

La période de guerre entraîne la suspension générale des travaux dans cette voie et ce n'est qu'en 1917 que paraissent les études plus complètes cette fois de Gaisboeck, consacrées aux effets salutaires de l'adrénaline dans l'hémiplégie, le rhumatisme et tous les syndromes douloureux articulaires. Il y démontre que sous son action les phénomènes inflammatoires même aigus disparaissent rapidement par injections intra-veineuses ou sous-cutanées d'adrénaline, quoique l'on ait interrompu les voies sensitives.

Inspiré de ces notions, Marinesco en applique l'étude aux crises douloureuses du tabes et publie, en 1919, 8 observations typiques de suppression des phénomènes douloureux tabétiques par ce procédé. Sous la direction du Maître roumain, son élève Paulian s'applique à démontrer l'action hypertensive par vasoconstriction de l'adrénaline injectée chez les tabétiques en crises douloureuses. Au cours de plusieurs publications successives, parues tant en France, en 1921 et 1923, qu'en Roumanie, appuyées de plus de 15 cas cliniques démonstratifs, il établit que la douleur est calmée précisément parce qu'elle est due à une véritable crise hypotensive.

Ce sont ensuite les articles de Bonnefon qui, en 1922, signale, à la Réunion biologique de Bordeaux, l'action analgésiante de l'adrénaline employée en collyre dans les syndromes douloureux de l'ophtalmie. Cet auteur bordelais y fournit une explication

ingénieuse des résultats favorables pour l'obtention desquels, nous le verrons plus loin, il existe un seul moment opportun qu'il importe de saisir sous peine d'échec.

Vers la même époque, à Paris, Sicard et Lermoyez rapportent le résultat de leurs observations heureuses et considèrent que le médicament vient pour juguler la crise hémoclasique en laquelle se résumerait uniquement la crise douloureuse tabétique.

Bien avant ces derniers travaux parisiens, la Clinique neuro-psychiatrique de la Faculté de médecine de Bordeaux avait mis à l'étude l'action de l'adrénaline chez les tabétiques. Le résultat de ces recherches est resté inédit. Nous publions ici 2 observations des plus démonstratives que M. le professeur Abadie a bien voulu mettre à notre disposition ; nous les joignons à celles que M. le Dr Molin de Teyssieu, à qui nous devons l'idée de ce travail, nous a confiées et qui ont servi de base à une récente communication à la Société de médecine et de chirurgie de Bordeaux.

CHAPITRE II

Caractère et nature de la douleur tabétique.

Le tabes est une des affections les plus douloureuses connues, mais les sujets qui en sont atteints ne souffrent pas tous de la même façon; chacun d'eux est encore susceptible de présenter au cours de cette affection et à titre épisodique plusieurs types douloureux.

La description de ces douleurs de « damnés » a tenté maints littérateurs et les traités médicaux généraux ou spéciaux en contiennent tous un tableau clinique exact. Il n'est donc pas nécessaire d'alourdir notre travail de la reproduction de pages par'out répétées, et nous nous bornerons à faire un exposé schématique des variétés de douleurs observées chez le tabétique, puisé en grande partie au merveilleux *Traité de sémio-logie des affections du système nerveux* de Déjerine.

Parfois continue et sans rémission, la douleur tabétique peut persister d'une façon tenace, mais alors sans grande acuité, pendant des semaines et des mois. Subie par le malade, souvent qualifiée de rhumatisme dans ce cas, elle ne mérite qu'une mention à côté du type plus commun de la douleur paroxys-tique qui se montre, soit sous la forme de douleurs fulgurantes, soit sous celle de crises viscérales. La crise viscérale, dont le type est la crise gastrique, s'installe brusquement, souvent sans cause provocatrice connue, acquérant parfois une violence extrême avec angoisse, tachycardie, syncope, et quelquefois diarrhées, crampes, algidité, cyanose, aphonie, en un mot, état cholériforme. La crise gastrique peut s'accompagner, rarement

il est vrai, d'hématémèse, nous en avons observé 1 cas. La douleur, d'une intensité quelquefois excessive, est continue et présente des exacerbations, elle est maxima au niveau de l'organe siège de la crise, que ce soit l'estomac, le larynx, le rectum, la vessie, l'intestin ou les organes génitaux. Elle est accompagnée, selon la nature de l'organe atteint, de vomissements, d'incontinence d'urine, d'érection pénible ou de ténésme particulier. Après une durée de deux à quinze jours et parfois davantage, elle cesse brusquement, laissant après elle un simple état de courbature généralisée assez vite dissipée.

Les douleurs fulgurantes, ainsi que leur nom l'indique, sont comparées par les malades à une douleur passant à travers les membres, le tronc, la face ou le crâne avec la rapidité d'un éclair. Elles sont, dit Déjerine, rarement superficielles et le plus souvent les patients les rapportent à la profondeur des tissus. Elles surviennent par crises, durent de quelques minutes à plusieurs heures, et reviennent à intervalles variables. La terminologie des malades pour la décrire est d'une richesse extrême qui traduit leur infinie variété, térébrantes, constrictives, brûlantes, cuisantes, rongeantes, telles sont leurs principales formes. Leur siège n'est pas fixe, et malgré leur origine radiculaire probable, il est rare qu'elles affectent une topographie bien régulière. Selon leur intensité, elles peuvent aller de la simple hyperesthésie, du léger prurit irritant par sa ténacité, à la douleur poignante telle qu'elle laisse après sa disparition un véritable état parétique transitoire. Leur répétition aggrave les manifestations des autres signes du tabes, l'ataxie notamment.

Si la description clinique de ces manifestations douloureuses du tabes est bien faite et destinée à rester sans retouche, il n'en va point de même de l'étude de leur nature et de leur mécanisme, tous deux sans cesse controversés. Nous énumérons ici les diverses théories en présence, nous gardant d'un choix entre elles que notre inexpérience ne saurait autoriser.

La plupart des auteurs sont d'accord pour leur assigner une origine radiculaire, mais la discussion reste pendante pour savoir

si le point d'irritation radriculaire est limité à l'étranglement produit par la réflexion du cul-de-sac méningé (Nageotte) ou s'il s'étend à toute la longueur de la racine postérieure (Tinel). Les divergences d'opinion sont plus radicales encore quand il s'agit d'expliquer pourquoi la douleur se manifeste par crise et de préciser quelles sont les conditions de production et d'arrêt de ces paroxysmes chez le tabétique, malade atteint d'une affection chronique à lésions faiblement inflammatoires et à évolution torpide. Les moins nombreux sont ceux qui voient dans ces crises douloureuses une réponse réflexe à des irritations locales, cutanées, articulaires ou viscérales. Faure, de Lamalou, Barré et J.-Ch. Roux sont les représentants de cette théorie de la crise tabétique par cause locale.

Pour la majorité, son étiologie serait d'ordre général : la crise serait simplement localisée et orientée par l'état de moindre résistance momentanément propre à tel point de l'organisme.

Cette *ultima ratio*, variable selon ceux qui en discutent, n'est probablement pas univoque et chacune des opinions émises sur sa nature contient sans doute sa part de vérité. Nous verrons plus loin qu'elles sont près de se rejoindre sur le terrain thérapeutique.

Si pour Pal, Claude, Catoni et Vaquez le paroxysme douloureux est dû, en effet, à une congestion myélo-radriculaire par vaso-constriction locale, avec hypertension générale, Bonnefon voit à leur base une décharge toxémique dans laquelle les poisons véhiculés par le sang se fixent électivement dans les tissus sensibilisés à leur action par des altérations anatomiques pré-existantes : artérites syphilitiques par exemple dans le tabes.

Sicard, Widal et ses élèves considèrent au contraire ces accidents paroxystiques douloureux comme des crises hémoclasiques. Ils en tiennent pour preuve la facilité avec laquelle elles sont déclanchées par l'introduction dans l'organisme de toutes les substances étrangères habituellement génératrices des clasies sanguines.

Paulian, Heitz et Norisso semblent enfin avoir démontré que

la crise tabétique ne serait due qu'à une véritable crise hypotensive liée elle-même à des poussées d'hypoadrénalinémie aiguë au cours de l'asthénie générale qui marque l'état habituel des tabétiques. Cette dernière hypothèse pathogénique, féconde en indications thérapeutiques, nous laisse entrevoir tout le bénéfice qu'il est possible d'en espérer. Ce sera le sujet de la partie la plus importante de notre étude.

CHAPITRE III

L'adrénaline.

Pas plus que nous n'avons songé à refaire intégralement la question du traitement des douleurs des tabétiques, nous ne pensons pas exposer ici dans tous ses détails une étude complète de l'adrénaline. Nous en résumerons simplement les traits essentiels en insistant plus particulièrement sur ceux susceptibles de faciliter la compréhension de ce travail.

Caractères physiques. — L'adrénaline se présente sous l'aspect d'une poudre blanche légère, constituée par des sphéro-cristaux. Légèrement soluble dans l'eau, elle est peu soluble dans l'alcool et insoluble dans la benzine et dans le sulfure de carbone. Elle est lévogyre. Son point de fusion est placé vers 263 degrés centigrades.

Caractères chimiques. — C'est une base légère, formant avec les acides dilués des sels. Les solutions alcalines s'oxydent très rapidement et sont seules stables ses solutions acides. Les caractères chimiques peuvent se résumer ainsi : composé organique, azoté, basique, fortement réducteur et contenant un noyau pyrocatechique. Les solutions sont colorées en mauve par l'iode, en jaune par le sulfosélénite de soude, en vert par le sulfovanadate de soude, en rouge par l'acide osmique. Elle réduit fortement les sels d'or et d'argent. Elle ne donne pas de précipité avec les réactifs usuels des alcaloïdes.

Caractères biologiques. — L'adrénaline est distribuée dans les granulations de la substance médullaire et dans quelques vaisseaux de la partie interne de la corticale de la surrénale. Elle peut y être histologiquement caractérisée par les réactions dites des substances chromaffines, les réactions de Vulpian au perchlorure de fer, de Mulon à l'acide osmique et de Kohn au bichromate de potasse. Elle se produit très vraisemblablement par une synthèse intracellulaire en partant d'une substance chromaffine ou d'un chromagène analogue au tryptophane du pancréas.

Caractères physiologiques. — L'action de l'adrénaline sur la pression sanguine est le caractère typique de cette substance. Son administration, surtout par voie intraveineuse, produit dans les conditions expérimentales une forte augmentation de la pression. Celle-ci est d'ailleurs passagère et suivie rapidement d'une hypotension pouvant aller jusqu'à 6 ou 7 centimètres de mercure.

Josué est cependant parvenu à déterminer une hypertension permanente, à la suite d'injections longtemps répétées de petites doses d'adrénaline, avec production de lésions athéromateuses des artères.

Cette action hypertensive est beaucoup moins rapide quand le produit est introduit dans l'organisme par la voie sous-cutanée; cette inactivité relative a été attribuée à la rapide destruction du principe actif au point d'injection, mais Patta a prouvé le contraire et montré que cet effet est dû seulement à l'obstacle que crée à l'absorption du médicament sa propre action vaso-constrictive. Il paraît aujourd'hui établi que l'adrénaline agit sur les vaisseaux cérébraux et les rétrécit comme tous les autres. Elle porterait en outre son action sur l'élément nerveux lui-même avec une élection particulière. Les expériences de Lesage et celles de Ciuffo ont démontré qu'elle était un poison du système nerveux. Son antidote est l'iode.

L'adrénaline produit en même temps que l'hypertension une glycosurie et une glycémie par action probable sur le glycogène du foie et du muscle qui est plus rapidement détruit.

Son action se produirait par incitations des centres vasomoteurs médullaires ou des nerfs sympathiques.

Son pouvoir antalgique a été mis en évidence par les expériences de Sardou qui avait montré, dès 1905, que son application en badigeonnages cutanés influençait d'une façon puissante la vascularisation de la peau et entraînait, par cela même, des modifications considérables des processus divers que le taux de cette vascularisation met en jeu ainsi que leurs conséquences objectives et subjectives, telles que l'inflammation et la douleur.

Applications thérapeutiques. — Nous terminerons enfin ces généralités sur l'adrénaline par le simple énuméré de ses principales applications en médecine et en chirurgie, tout développement de chacune d'elles nous étant interdit par leur multiplicité et les limites que nous nous sommes tracées.

A côté de sa principale indication dans tous les états d'hypotension cardio-vasculaire, viennent se ranger celles aussi nettes quoique moins utilisées dans l'anesthésie locale, la thérapeutique oculaire, l'hydrocèle (Barr), la cystite chronique (Cálzada), les brûlures de l'œsophage (Yanovsky), la maladie d'Addison (Gubbenk), les hémorragies digestives (Furst), la fièvre typhoïde (Clayton), l'épistaxis et certaines rhinites, les épanchements pleuraux (Murray), la dyspepsie nerveuse (Kreutzfuchs), la fièvre des foins (Denker), l'asthme (Kaplán), toutes les maladies infectieuses, la décalcification, la tuberculose osseuse, les vomissements incoercibles de la grossesse, la crise nitritoïde, l'ostéomalacie, le rachitisme. Notons aussi son action renforçante vis-à-vis des alcaloïdes (ésérine, cocaïne, etc.), son action tonique générale, synergique de la médication reminéralisante et son application, surtout efficace chez les vagotoniques, dans le mal de mer (Cazamian). Elle est employée dans ce cas associée à l'atropine.

CHAPITRE IV

L'adrénaline dans le tabes.

I. — Observations.

Les documents cliniques qui figurent ci-dessous sont inédits; ils ne sont pas évidemment personnels, mais ont été recueillis en partie dans des services hospitaliers où nous avons accès et où nous avons été accueilli avec la plus grande bienveillance; les autres nous ont été confiés par les médecins de ces services et avaient été puisés dans le milieu de leur clientèle urbaine. Nous avons assisté personnellement à l'application de la méthode et pu en suivre les effets au cours de notre stage hospitalier ou de nos visites au service de neuro-psychiatrie de l'Hôpital Saint-Nicolas. Il nous a paru préférable de borner notre travail à la publication de ces seules observations et de ne point l'alourdir par la reproduction de faits épars dans la littérature et ayant déjà fait l'objet de commentaires de la part de leurs auteurs respectifs.

Nos observations sont sans doute toutes favorables à la thèse soutenue et nous prévoyons l'objection facile des succès passés sous silence. Il est certain, nous l'avouons, qu'il en existe. Nous en avons recueilli la connaissance auprès de ceux même qui nous inspirèrent ce travail; mais il nous a semblé que ces échecs ne suffisaient pas à infirmer la valeur d'une pratique par ailleurs efficace, en tout cas facile et anodine, et que les succès véritables méritaient au contraire d'être communiqués aux investigations des chercheurs.

OBSERVATION I

R... (Alexandrè), 46 ans, sculpteur. Vient consulter le médecin parce qu'il souffre du pied et de la main droite où il ressent des fourmillements et des crampes en juin 1920.

Antécédents héréditaires. — Rien à signaler.

Antécédents personnels. — N'aurait jamais été malade, nie toute infection vénérienne. Marié, sans enfant. Pas de fausse couche.

A été exempté du service militaire. Récupéré en 1914 et placé dans le service auxiliaire. Opéré, en octobre 1917, pour appendicite, a été réformé n° 2, en mars 1919, pour troubles digestifs.

Histoire de la maladie. — A constaté de la faiblesse des membres inférieurs consécutivement à son opération chirurgicale; a présenté quelques jours après de violentes douleurs du bras droit, qualifiées par un médecin de névrite et traitées avec succès par l'électricité; avait récupéré rapidement sa force et sa santé. Deux ans après est pris de violents maux d'estomac, accompagnés de vomissements qui durent pendant deux jours et disparaissent spontanément. Un médecin consulté alors avait parlé d'ulcères de l'estomac; depuis cette époque se sent toujours mal à l'aise, a des douleurs par tout le corps, ne peut rester debout longtemps.

État actuel le 8 juin 1920. — L'examen permet de relever les troubles suivants :

1° Un trouble de la coordination des mouvements se traduisant par une gêne de la marche qui est hésitante et incertaine et par de l'asynergie des membres supérieurs mise en évidence par les épreuves habituelles;

2° Un trouble de l'équilibre consistant en signe de Romberg;

3° De l'abolition de la réflexivité rotulienne et achilléenne;

4° Une hémiamyotrophie droite peu accentuée;

5° Des troubles variés des sensibilités superficielle et profonde;

6° De la frigidité génitale;

7° De la diminution de l'acuité visuelle.

Réaction de Wassermann positive.

Traitement. — 4 séries annuelles de 10 injections de 10 centi-

grammes de novarsénobenzol associé à 1 centigramme de stovaïne, chaque série suivie de 5 injections intramusculaires de 5 centigrammes de stovaïne. Dans l'intervalle, pilules de phosphure de zinc.

Évolution. — Janvier 1921 : A l'issue d'une série d'arsénicaux, violentes crises de douleurs fulgurantes siégeant, en particulier, aux genoux, au bord externe des avant-bras et au-dessous du pied ; sensation de broiement osseux, intolérance gastrique ; le traitement par la phénacétine et le pyramidon à fortes doses n'amène pas de sédation des symptômes. Durée de la crise douloureuse, trois jours. Disparition progressive des douleurs qui s'espacent, persistance d'engourdissement et de courbatures musculaires généralisées. Exagération de l'ataxie.

Octobre 1921 : Nouvelle poussée douloureuse avec prédominance des douleurs gastriques ; traitement par ingestion de 10 grammes de fleur de soufre par prises fractionnées de 1 gramme ; sédation des douleurs gastriques et de celles des membres en trois jours.

Mars 1922 : Crises de douleurs fulgurantes très intenses, sensation continuelle de brûlures au niveau des membres inférieurs, les élancements douloureux se succèdent à intervalles très rapprochés. Facies pâle, traits tirés, urine rare ; *tension artérielle*, 10-7.

Injection sous-cutanée de 1 cc. de la solution d'adrénaline au millième dédoublée. Renouvellement de l'injection une demi-heure après, atténuation de la douleur. Le lendemain, simple endolorissement, ingestion de XXX gouttes de la solution d'adrénaline au millième. Retour à l'état normal sans réapparition de douleurs violentes.

En 1923, deux crises douloureuses analogues jugulées à la quatrième heure par une injection sous-cutanée de 1 milligramme d'adrénaline.

OBSERVATION II

T... (François), 41 ans, cocher.

Fait appeler le médecin parce qu'il souffre de l'estomac et ne peut plus marcher.

Antécédents héréditaires. — Père hémiplegique, mère morte de cancer.

Antécédents personnels. — Syphilis en 1906, traitée irrégulièrement. Célibataire. A fait son service militaire, a fait toute la campagne, intoxiqué par les gaz en 1918. Demande et obtient, en mars 1920, une pension d'invalidité de 40 p. 100 pour troubles gastriques.

Histoire de la maladie. — Depuis qu'il a été pensionné a toujours souffert de l'estomac, a constaté qu'il s'affaiblissait progressivement, a néanmoins continué à exercer son métier de cocher. En octobre 1921, s'alite pour la grippe, soigné par son médecin habituel par les médications d'usage. Fièvre élevée, congestion pulmonaire, durée, trois semaines.

Quand il a quitté le lit ne pouvait plus se tenir sur ses jambes; depuis, ses forces ne sont pas revenues et son état a encore, au contraire, progressivement empiré.

État actuel le 8 décembre 1921. — Malade confiné au lit en proie à de violentes douleurs des membres inférieurs et de l'estomac. Amaigrissement considérable, signe de Romberg, abolition des réflexes tendineux, signe d'Argyll-Robertson, perte des sensibilités profondes, difficulté de la miction, suppression des érections, grosse ataxie intéressant les membres supérieurs et inférieurs. Réaction de Bordet-Wassermann très fortement positive.

Traitement. — Analgésiques sous forme de phénacétine à la dose de 1 gramme par jour jusqu'à la disparition ou tout au moins l'atténuation des phénomènes douloureux. Rééducation motrice quotidienne. Série d'injections de néosalvarsan stovaïne intramusculaires poursuivies à la dose de 10 centigrammes tous les quatre jours pendant trois mois. Diminution de l'incoordination, légère détente des phénomènes douloureux, mais retour assez périodique de crises de douleurs fulgurantes pendant la nuit.

Évolution. — Le malade s'est maintenu dans un état d'équilibre assez satisfaisant pendant toute l'année 1922. Revu en mars 1923, à l'occasion d'une violente crise de douleurs siégeant en particulier au niveau des membres inférieurs, les paroxysmes se répètent à intervalles très rapprochés. On conseille des injections sous-cutanées de la solution d'adrénaline au millième à la dose de $1/4$ de milligramme de substance active par injection, et on indique de pratiquer une injection tous les quarts d'heure sans dépasser 10 injections. Les

douleurs sont calmées après la cinquième. On a donc injecté 1 mill. 1/2 d'adrénaline pour obtenir le résultat désiré.

Par la suite, une nouvelle crise paroxystique traitée de la même manière a cédé quelques heures après son début.

OBSERVATION III

T... (Henri), 36 ans, employé de commerce.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires.

Jamais de grave maladie. Syphilis en 1908, traitée irrégulièrement. A fait son service militaire. Mobilisé pendant toute la première partie de la guerre qu'il a pu faire sans incidents appréciables dans un régiment d'infanterie.

Histoire de la maladie. — Vers le début de 1918 se plaint de douleurs dans les deux membres inférieurs et surtout dans le membre inférieur gauche. Sensation de doigts morts. Depuis un mois, difficultés à la marche avec perte de l'équilibre, sensations vertigineuses, grand énervement.

État actuel en 1920. — Marche ataxique, projette violemment en avant les membres inférieurs en tapant le sol très fortement de ses talons. Perte de l'équilibre pendant la marche.

Romberg positif : Ne peut se tenir debout les yeux ouverts et les yeux fermés sur les deux pieds ou sur un seul.

Pas d'adiadocosinésie.

Maladresse des deux mains : Le malade ne peut déboutonner sa chemise ni y attacher une épingle. Le malade ne peut aller toucher son bout de nez les yeux fermés.

Troubles de la coordination de mouvements. Le malade ne peut mettre son pied sur une chaise sans vaciller. Strabisme de l'œil gauche. Troubles de la vision à gauche. Diplopie lorsque le malade regarde à droite.

Pas de scotomes scintillants.

Quand le malade sort de l'ombre pour aller au soleil, il éprouve une sensation très vive et désagréable qui lui occasionne des vertiges.

Pupilles dilatées ne réagissant pas à la lumière et réagissant faiblement à l'accommodation. Signe d'Argyll-Robertson, nystagmus intermittent de l'œil gauche. Pas de signe de paralysie faciale.

Aucune perte de la mémoire, le malade calcule bien et avec rapidité, se souvient des faits principaux de sa vie.

Pas de trouble du langage ni de la parole. Dit facilement les mots difficiles, pas d'accrochage des syllabes.

Perte du sens des attitudes pour les doigts de la main gauche. Perte du sens stéréognostique à droite et à gauche, mais la perte de ce sens est beaucoup plus marquée à gauche. Le malade dit qu'il se sent un peu plus faible du côté gauche.

Les mouvements sont partout conservés, mais ils sont rapides, brefs, saccadés. Les résistances aux mouvements sont légèrement diminuées du côté gauche.

Réflexes rotuliens et achilléens abolis, plantaires vifs des deux côtés.

Pas de signe de Babinski, pas de trépidation épileptoïde. Sensibilité profonde intacte. Sensibilité subjective : par instants éloignés, le malade ressent dans le membre inférieur gauche des douleurs du type fulgurant. Pendant la marche, éprouve des douleurs ressemblant à des crampes et se manifestant dans le membre inférieur gauche principalement, continues quand il marche et disparaissant quand le malade est alité.

Pas de céphalées. Sensation vertigineuse à la lumière vive. Pas de crises gastriques.

Sensibilité objective : Zone d'hypoesthésie en bande le long du bord interne des bras et de l'avant-bras gauche. Pas d'autres troubles de sensibilité. Le malade écrit difficilement.

Évolution. — Subit sans succès, au cours de l'année 1921, un traitement hydrargyrique et arsenical intensif. L'atrophie optique double s'installe progressivement, la cécité est complète en 1922.

Au cours de cette année, souffre périodiquement de crises de douleurs fulgurantes, n'obtient pas d'amélioration par un séjour à Lamalou.

En janvier 1923, nouvelles crises douloureuses plus intenses. Trai-

tement par injections sous-cutanées de 1 milligramme d'adrénaline. 2 injections à une heure d'intervalle, cessation du symptôme.

Les douleurs ne se sont plus montrées sous forme de paroxysmes violents depuis cette époque.

OBSERVATION IV

B... (Antoine), 40 ans, cordonnier.

Vient consulter, sur les conseils de son médecin traitant, pour une lésion ulcéreuse rebelle de la face plantaire du gros orteil gauche et pour des douleurs diffuses des membres supérieurs.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 58 ans d'un cancer des voies digestives, mère morte à 33 ans de tuberculose pulmonaire, une sœur aliénée, internée depuis plusieurs années.

Antécédents personnels. — Rien de particulier à signaler, nie tout accident vénérien, avoue commettre quelques excès alcooliques. Ajourné lors du conseil de revision. Mobilisé dans le service auxiliaire pendant la guerre à cause de sa vision insuffisante.

Histoire de la maladie. — Souffre de douleurs vagues de la région lombo-sacrée et accuse, en outre, des sensations de crampes de la jambe gauche; depuis la date de sa démobilisation environ, accusait tout d'abord la fatigue, car le simple repos au lit amenait la disparition de tout symptôme douloureux. A vu apparaître, en novembre 1919, une petite ulcération sous le gros orteil gauche, a mis de la teinture d'iode, est resté au repos relatif pendant un mois et demi et tout est rentré dans l'ordre. En mars 1920, retour des mêmes manifestations cutanées et des douleurs diffuses des reins; guérison spontanée sous l'influence de la suppression de la marche. En juin de la même année la petite ulcération du pied se reproduit et ne marque aucune tendance à la guérison, mais au contraire, à l'extension malgré les divers traitements appliqués par son médecin habituel consulté.

État actuel le 3 septembre 1920. — Il existe sur la face dorsale et interne de l'articulation métatarso-phalangienne du gros orteil une zone violacée, au centre de laquelle on constate la présence

d'une ulcération atone, à bords décollés, peu sensible à la piqure. On note, en outre, l'existence de deux cicatrices rouge sombre sur la face dorsale du gros métatarsien et sur le même pied gauche deux durillons tendant à s'ulcérer situés respectivement sous les 5^e et 1^{er} orteils, à peu près au niveau de l'articulation interphalangienne.

L'exploration attentive du système nerveux permet de constater : du signe de Romberg ébauché, de la faiblesse de tous les réflexes tendineux et de l'abolition de l'achilléen gauche, de la diminution des sensibilités profondes, de la paresse des réactions pupillaires à la lumière et à l'accommodation. La réaction de Bordet-Wassermann est positive. Le diagnostic de tabes est porté et le malade est soumis au traitement spécifique sous la direction de son médecin traitant.

Évolution. — Le malade est revu en mai 1922. A cette époque, le tableau clinique s'établit comme suit d'après les notes de M. le Dr Molin de Teyssieu : 1^o troubles pupillaires caractérisés par du myosis et de la paresse des réactions ; 2^o abolition des réflexes rotuliens et achilléens ; 3^o trouble de la sensibilité traduit par de l'analgésie profonde, de l'hypoesthésie généralisée et des douleurs fulgurantes ; 4^o des troubles trophiques sous forme de fracture spontanée de l'extrémité inférieure du tibia mal consolidée et par des maux perforants cicatrisés ; 5^o de la dysurie et de la frigidité génitale.

Vers le milieu du mois de mai, le malade est pris, à l'occasion, dit-il, d'un excès de fatigue, d'une violente crise de douleurs des membres et de toutes les articulations. Les douleurs sont intenses, discontinues, elles arrachent des cris au patient ; les applications glacées et le stypage de la colonne vertébrale qui le soulageaient lors des poussées douloureuses antérieures ne procurent aucune détente.

Au deuxième jour du paroxysme douloureux on prescrit XXX gouttes de la solution d'adrénaline au millième *per os* et l'injection sous-cutanée de 2 cc., à un quart d'heure d'intervalle, d'une solution contenant un 1/2 milligramme d'adrénaline par gramme. Le calme est obtenu rapidement par ce procédé, dont il a, par la suite, été fait usage avec succès dans une situation analogue.

OBSERVATION V

L... (Dominique), commissionnaire, 39 ans.

Consulte le médecin parce qu'il sent que ses jambes s'affaiblissent progressivement.

Antécédents héréditaires. — Père inconnu, a perdu sa mère de tuberculose alors qu'il était en bas âge. Son grand-père serait mort d'une maladie de la moelle épinière. Un de ses frères est atteint de la danse de Saint-Guy.

Antécédents personnels. — Pas de maladie grave de l'enfance; nie la syphilis, avoue commettre régulièrement des excès de boisson. A fait une année de service au titre de dispensé, a été mobilisé pendant la guerre dans le service armé et a fait campagne en France et en Orient. A été réformé en novembre 1918; son certificat de pension porte la mention suivante : Asthénie physique et psychique, diminution intellectuelle, abolition des réflexes achilléens et du rotulien gauche. Pas de signe de Romberg.

Histoire de la maladie. — A repris son métier de commissionnaire dans les premiers jours qui ont suivi sa réforme et l'a continué jusqu'aux premiers mois de 1920. A cette époque, dit avoir souffert de rhumatismes dans les jambes et avoir guéri après un traitement d'une quinzaine de jours par le salicylate de soude à l'intérieur et des enveloppements au salicylate de méthyle. A vu double et a été gêné pour uriner dans l'année 1921 à plusieurs reprises d'une façon transitoire et n'y a pas prêté attention. Accomplit son métier avec beaucoup de difficultés depuis le mois de janvier 1922; se fatigue très vite et sent des douleurs dans les deux jambes.

État actuel le 7 juillet 1922. — Malade paraissant fatigué, amaigri, aspect précocement sénile. L'examen, tel qu'il est décrit à la feuille d'observation, peut se résumer à ce qui suit : Tabes caractérisé par abolition des réflexes rotuliens et achilléens, amaigrissement des membres inférieurs, crises douloureuses violentes au niveau de ces mêmes membres, instabilité de l'équilibre, paresse des réactions pupillaires à la lumière, impuissance génitale. Pas de troubles mentaux, pas d'affaiblissement intellectuel, très légère dépression de

l'humeur. La réaction de Bordet-Wassermann pratiquée à plusieurs reprises est douteuse.

Traitement. — Le malade, jamais traité, est soumis à un traitement arsenical par voie sous-cutanée aux doses répétées de 15 centigrammes tous les deux jours, il prend en même temps par voie buccale, à jours passés, une pilule de Ricord. Pas de modification sensible dans l'état du malade qui reste maigre, faible, assez peu incoordonné, mais souffre d'une façon à peu près continue. Le traitement par le bismuth sous forme de Néo-Trépol est essayé. Dès la quatrième injection intramusculaire apparaît un véritable état de mal douloureux que ne parviennent pas à calmer tous les analgésiques essayés. Les injections sous-cutanées d'adrénaline au millième amènent une détente des phénomènes douloureux pendant quelques heures. La crise douloureuse dure cinq jours. Le malade a reçu, sans paraître en être incommodé, 3 milligrammes d'adrénaline en deux jours.

OBSERVATION VI

L... (Firmin), 47 ans, cocher.

Vient à l'hôpital parce qu'il souffre des jambes depuis un an et qu'il est gêné pour uriner depuis six mois.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 88 ans. Mère décédée à 58 ans d'une attaque. Cinq frères et sœurs sur lesquels il n'est rien à retenir.

Antécédents personnels. — Pas de maladie dans l'enfance; a fait son service militaire. A eu à cette époque, à 22 ans, la rougeole, puis a reçu un coup de pied de cheval au genou droit, a eu un phlegmon à cet endroit. Marié à 26 ans, a deux enfants bien constitués, sa femme a fait une fausse couche. A l'âge de 27 ans, étant alors peintre, présente des accidents saturnins sous forme de coliques et de paralysie des membres supérieurs, guérison rapide. Nie tout antécédent vénérien ou éthylique. Pendant la guerre, a fait trente-quatre mois de service dans un régiment d'infanterie.

En 1916, paralysie de l'œil droit, traité à son corps par des moyens de fortune pendant cinq mois; au cours d'une permission, la diplopie

ayant augmenté considérablement, se rend à la consultation du Centre neurologique à Saint-Genès. Il y est hospitalisé pendant huit mois avec le diagnostic : paralysie de la 3^e paire.

Au bout de ce temps est réformé n° 1 pour paralysie incomplète du moteur oculaire commun droit avec parésie de l'accommodation. Rentré dans ses foyers, il reprend son métier, continue à porter un bandeau sur l'œil droit parce qu'il voit toujours double et, de ce fait, est gêné pour travailler.

Histoire de la maladie. — Il y a un an, contrairement à son habitude, était facilement fatigué au cours de ses occupations de camionneur; était parfois obligé de porter des charges de 100 kilogrammes.

Il sentit qu'il n'avait plus la force de continuer.

Rapidement, il eut la sensation que ses jambes se dérobaient sous lui et il avait peur de tomber. En outre, il sentait que quelque chose lui rongait les jambes, les genoux, les mollets, la face dorsale du pied. Les crises les plus douloureuses se produisaient la nuit, la douleur était constante, avec des paroxysmes assez fréquents, et à ce moment, il devait cesser tout travail pendant le jour, ou bien la nuit, il devait se lever, marcher et se passer de l'eau froide sur les jambes; ceci apaisait un peu sa souffrance. Ces douleurs ne se modifiant pas, au bout d'un an, le malade cesse tout travail; il ne pouvait plus qu'aider sa famille aux soins du ménage.

Il y a six mois, ayant un fort besoin d'uriner, ne put immédiatement satisfaire son envie; ce ne fut qu'au bout de quelques minutes que quelques gouttes d'urine s'écoulèrent, puis, à force de pousser, il émit un jet faible, et c'est par saccades successives qu'il parvint à vider sa vessie. Par la suite, chaque fois qu'il voulait uriner, il était obligé de s'appuyer au mur, de pousser, puis émission de quelques gouttes, arrêt, jet faible.

N'a jamais eu de douleurs viscérales, pas de crises gastriques, pas de troubles rectaux, pas de gêne pour la marche.

Vint, en février, à la consultation de M. le professeur Abadie qui envoie le malade suivre un traitement à la Clinique du cours de l'Argonne. Là, il reçoit une série de 12 piqûres intraveineuses. Son état ne s'améliorant pas, entre salle 20 le 7 mars 1922.

État actuel en mars 1922. — Tabes classique caractérisé par

amaigrissement généralisé sans amyotrophies, pas de paralysies, ataxie des membres inférieurs, démarche tâtonnante typique, signe de Romberg positif, abolition des sensibilités profondes, zones d'anesthésie cutanée siégeant sur les membres inférieurs et affectant la forme d'îlots irréguliers, réflexes tendineux abolis, cutanés conservés, inégalité pupillaire avec paresse des réactions à la lumière et à l'accommodation, les érections sont supprimées, les mictions sont redevenues normales. Pas de troubles mentaux. Signes d'aortite. Tension artérielle, 18-12; indice, 3; pression différentielle, 6; Wassermann négatif à plusieurs reprises avec le sang et le liquide céphalo-rachidien. Légère albuminose du liquide rachidien qui contient, selon les examens, de trois à huit éléments par millimètre cube.

Le malade souffre à peu près constamment de ses membres inférieurs et a, sous l'influence des moindres causes, et en particulier des refroidissements, de violentes crises douloureuses durant plusieurs jours que rien ne parvient à soulager.

Traitement. — Le malade a reçu, au cours de l'année, 3 séries de 8 injections de novarsénobenzol à 10 centigrammes pour 1 cc. de solution physiologique stovainée et 16 injections de Néotrépol à la dose d'un 1/2 à 1 cc. 1/2. Il a été traité dans l'intervalle par des piqûres de thiosinamine; il a fait, en outre, vers la fin de l'année, un séjour de trois semaines à Lamalou dont il a retiré un soulagement certain.

Évolution. — Malgré ce traitement intensif, si les douleurs et tous les autres symptômes de la série tabétique n'ont pas augmenté, les crises paroxystiques se sont reproduites chaque fois avec autant d'intensité. En juillet 1921, sous l'influence du traitement par le bismuth, les douleurs se sont révélées plus violentes. Dès leur apparition, une injection d'un 1/2 milligramme d'adrénaline répétée un quart d'heure après a amené la disparition rapide des symptômes; de nouvelles crises analogues ont, par la suite, été jugulées de la même façon.

OBSERVATION VII (résumée).

B..., 63 ans, sans profession.

Syphilis à 26 ans, jamais traitée. Apparition des premiers symptômes tabétiques il y a environ vingt ans. A, depuis cette époque, été périodiquement traité dans les divers services de l'Hôpital Saint-André. Fait un tabes à forme surtout ataxique et douloureuse; a des troubles urinaires et est obligé de se sonder tous les jours.

Prend, pour se soulager, de la morphine depuis cinq ans environ. Ne se livre plus à aucun travail et reste confiné au lit la plus grande partie de la journée.

Entre à la Clinique neuro-psychiatrique de la Faculté vers le début de mai 1922.

Malade très amaigri, teint terreux, grosse incoordination motrice; signes de tabes confirmé. Réactions de laboratoires confirmatives.

Durant son séjour à la clinique, suppression rapide de la morphine que le malade prenait à des doses variables qu'il n'a pas été possible de déterminer exactement, mais qui étaient inférieures à 1 gramme par jour. Substitution de spasmalgine pendant les premiers jours. Le sevrage est assez bien supporté, mais de très violentes douleurs sont réveillées vers la fin.

Lors de l'apparition des paroxysmes douloureux, on pratique une injection de 1 cc. de la solution d'adrénaline au millième et les douleurs sont calmées pour toute la journée.

Après la terminaison du sevrage, les douleurs se sont montrées avec moins de fréquence et d'intensité; le malade réclame de lui-même, lors de leur apparition, l'application de l'injection d'adrénaline.

II. — **Mode d'emploi et posologie.**

Les observations cliniques que nous publions ci-dessus donnent par leur lecture des indications déjà suffisantes et sur la technique de l'emploi de l'adrénaline dans le tabes et sur les doses et les voies d'administration utilement employables. Mais

elles ne renferment que l'indication d'un seul procédé, utilisé dans un milieu toujours le même, et nous avons pensé dans ce travail, qui ne vise qu'à être une revue générale, qu'il serait intéressant de reproduire le *modus faciendi* des divers auteurs français et étrangers qui nous ont précédé dans cette voie, et de suivre pas à pas les évolutions de la méthode. Nous tâcherons de mettre en évidence, à la fin, le procédé qui nous aura semblé le mieux digne d'être retenu et généralisé, tant à cause de son rendement thérapeutique, de son innocuité, que de la commodité de son usage.

Les voies d'introduction de l'adrénaline dans l'organisme sont particulièrement variables suivant les différents expérimentateurs; nous ne citerons que pour mémoire les essais audacieux d'injections intracérébrales et intrarachidiennes. Les premières ont été tentées par Bass, qui injectait, dans le but de produire la narcose, de 6 à 8 milligrammes d'adrénaline en pleine substance cérébrale. Les secondes, d'un maniement moins difficile, préconisées surtout par Kreidl et Schsottenbach ont été reprises tout récemment en France par Bernardbeig avec du sérum adrénaliné.

Nombreux ont été les médecins qui eurent recours à la voie digestive pour administrer l'adrénaline à titre d'analgésique, en particulier dans les crises gastriques du tabes; le procédé a dû être rapidement abandonné en raison de son inefficacité; l'adrénaline, en effet, subit au niveau de la muqueuse gastrique des actions d'oxydation très rapides qui viennent en modifier radicalement le mode d'action. De plus, les effets de vaso-constriction ainsi obtenus restent strictement localisés au point de contact de la solution adrénalinée avec la paroi de l'estomac et il est, en tout cas, impossible d'obtenir les actions à distance sur la circulation générale que l'on recherche en pareil cas. D'autres travaux, cependant, et en particulier ceux de Carnot et Jossierand de Lesné et Dreyfus semblent avoir démontré que l'adrénaline n'est altérée ni par la pepsine ni par la trypsine et que le passage de cette substance à travers les capillaires intestinaux ne l'altère pas. La voie digestive n'est cependant pas à

conseiller, car la barrière hépatique, d'après ces mêmes travaux, arrête et modifie l'adrénaline ingérée. Seule la voie rectale, grâce aux anastomoses des veines hémorroïdaires, pouvant aboutir directement à la veine-cave, permet à l'adrénaline d'éviter le foie. Mais cette voie d'introduction se rapproche et comme toxicité et comme activité de l'injection intraveineuse, et ne s'est point généralisée.

La grande vogue dont a joui, durant les dix dernières années, la médication intraveineuse ne pouvait pas manquer de tenter les chercheurs dans leurs essais de traitement de la douleur par l'adrénaline. Cette voie a aussi été largement employée, mais il ne semble pas, à la lecture des différents travaux, que la faveur lui doive être maintenue. Il apparaît, en effet, que les effets du médicament ainsi introduit dans l'organisme soient par trop fugaces et souvent trop intenses même avec des doses relativement minimales; des accidents alarmants du type syncopal ont parfois été obtenus par ce procédé, et ceci, en particulier, chez les sujets plus spécialement pusillanimes. Il semblerait que chez beaucoup l'influence de l'émotion vienne renforcer les accidents d'adrénalinémie produits par l'injection intraveineuse du corps chimique.

L'expérience de la plupart est venue par la suite démontrer que de toutes les voies utilisées, la plus efficace comme la plus inoffensive est de beaucoup la voie hypodermique; aussi est-ce par la méthode des injections sous-cutanées que sont aujourd'hui utilisées les préparations adrénalinées par tous les médecins dans les crises douloureuses du tabes, l'absorption lente du produit actif et son passage progressif dans la circulation générale permettant d'obtenir des effets moins brutaux et plus durables en même temps que plus diffus et plus généralisés.

Le titre des solutions employées par les différents protagonistes de la méthode varie aussi selon chacun, mais l'accord est maintenant fait en faveur de la solution du Codex au millième. Cette concentration optimale d'un maniement facile est celle avec laquelle les meilleurs résultats ont été obtenus. Les solutions plus concentrées utilisées surtout en Allemagne sont dès à présent

laissées de côté, les effets thérapeutiques en découlant s'étant montrés inconstants et paradoxaux. L'inconvénient est moindre avec les solutions plus étendues dont l'efficacité se rapproche de celle du Codex; des succès intéressants ont couronné cette technique entre les mains de Sicard qui traite ses tabétiques en proie aux crises les plus violentes de douleurs fulgurantes par des injections hypodermiques d'adrénaline au dix millième et plus. Il se sert le plus couramment de 1 cc. de la solution du Codex au millième dilué dans 10 cc. de sérum physiologique.

Les doses nécessaires pour l'obtention de l'analgésie ne peuvent guère être fixées d'une façon absolue tant sont différents les modes de réaction individuels. La lecture des travaux traitant de la question ne permet pas non plus de déterminer ce point avec certitude. Nous citerons successivement les quantités de produit actif employé par chacun d'eux.

Bonnefon se déclare entièrement satisfait en thérapeutique oculaire de la simple instillation de II à III gouttes de la solution du Codex dans les cas de névralgie de l'ophtalmique pourtant particulièrement pénibles.

Les auteurs allemands et en particulier Schmidt et Gaisbock, utilisent des doses beaucoup plus fortes et atteignent souvent 5 milligrammes en vingt-quatre heures. Paulian et Marinesco, qui sont ceux qui possèdent la plus longue et la meilleure expérience, se limitent à des doses variant entre 1 et 3 milligrammes par voie sous-cutanée; ils en ont eu les meilleurs succès dans les crises viscérales comme dans les poussées fulgurantes.

Dans les observations qui servent de base à notre travail, les doses de 1 à 2 milligrammes par jour n'ont guère été dépassées. La quantité utile est donnée en une seule fois ou en plusieurs injections contenant chacune $\frac{1}{4}$ de milligramme de substance active. Il importe que les injections soient répétées à des intervalles rapprochés de moins d'un quart d'heure. Par cette technique, les résultats favorables sont obtenus très rapidement; la dose véritablement utile paraît comprise pour la grande majorité des sujets entre $\frac{3}{4}$ et 1 milligr. $\frac{1}{2}$.

III. — Contre-indications.

Les résultats obtenus par les injections sous cutanées d'adrénaline dépendent, ainsi que nous l'écrivions plus haut, essentiellement des individus sur lesquels l'injection est pratiquée. L'expérimentation physiologique a donné en effet, entre les mains de plusieurs auteurs, des révélations intéressantes à ce sujet. Seuls, les effets sur la tension artérielle méritent mention et montrent qu'il pouvait être prévu *a priori* des contre-indications à l'emploi de la méthode. Alors que la majorité des auteurs avait constaté l'action très nettement hypertensive de l'introduction intraveineuse du produit, Rogues de Fursac, dans une série d'expériences tentées sur des paralytiques généraux, démontrait que dans certains cas, au contraire, la même injection intraveineuse aboutissait à une hypotension manifeste et parfois assez durable; il établissait que cette réponse paradoxale à l'adrénaline prenait une signification clinique et une valeur pronostique toute particulière et que sa constatation permettait de prévoir avec une quasi-certitude la production d'ictus épileptiformes ou apoplectiformes dans un avenir très rapproché. Le mécanisme de cette hypotension peut s'expliquer de la façon suivante : l'action hypertensive habituelle de l'adrénaline n'est que la résultante de deux actions distinctes portant, la première sur le système vaso-constricteur, la seconde sur le système modérateur cardiaque. Le plus souvent, c'est l'action vaso constrictive qui prédomine et aboutit secondairement à l'hypertension. Au contraire, chez des sujets à système nerveux pathologiquement altéré, cette action peut manquer complètement et l'effet frénateur cardiaque se manifestant seul aboutit à l'hypotension.

Les recherches ont, par la suite, été reprises et vérifiées dans le service de M. le professeur Abadie, par M. le Dr Molin de Teyssieu, sur divers malades atteints d'affections organiques du système nerveux central et ont abouti à des conclusions à peu près identiques, c'est-à-dire que dans les altérations graves des

éléments nerveux portant en particulier sur le sympathique, le mode de réaction à l'adrénaline intraveineuse était altéré, modifié ou inversé. Le fait est en accord avec les recherches de Claude, Einel et Santenoise, qui ont montré que l'effet de l'adrénaline était subordonné à la constitution vagotonique ou sympathicotonique du sujet en expérience.

Il est facile d'en déduire quelles seront les indications et surtout les contre-indications de la méthode : les anxieux, les hyperémotifs, en général, tous les individus à système sympathique prédominant seront plus sensibles à l'action de l'adrénaline et seront susceptibles de faire des accidents d'intolérance pour les doses les plus faibles. Les vagotoniques, au contraire, se montreront moins impressionnables par le produit, et les quantités à injecter pour parvenir au résultat désiré devront être plus fortes. La recherche du réflexe oculo-cardiaque sera, dans cette discrimination des meilleurs cas, d'une aide précieuse.

Il est juste d'ajouter que ces contre-indications sont surtout théoriques et visent la voie intraveineuse ou les très fortes doses. Par les techniques employées chez les malades dont nous rapportons l'histoire clinique, il n'existe pratiquement aucune contre-indications.

IV. — **Interprétation biologique des résultats.**

Les résultats cliniques favorables de l'emploi de l'adrénaline en injections hypodermiques, dans les paroxysmes du tabes, à titre d'analgésique, sont donc une réalité objective dont il nous reste à essayer d'interpréter la signification biologique. Cette interprétation est, à vrai dire, assez malaisée et nous nous trouvons ici sur le terrain mouvant des hypothèses. Nous laisserons ici sur la parole aux différents auteurs qui ont pris position dans un débat dont la solution dépasse notre compétence.

Tout d'abord, il paraît incontestable que la douleur tabétique, qu'elle soit de cause périphérique, splanchnique, radiculaire ou cordonnale médullaire, est conduite par les voies sensitives de

l'axe gris ou de la chaîne sympathique vers le cerveau à travers des relais encore mal déterminés, pour y être intégrée à la perception cœnesthésique ou à la conscience claire. Sur quel point de ce long et complexe trajet l'adrénaline porte-t-elle son action pour suspendre ou même supprimer la douleur, voilà où réside encore tout le problème.

Une seule notion nous apparaît comme certaine, celle qui nous apprend que ce résultat est obtenu grâce à la propriété fondamentale du produit sur le régime circulatoire. L'action directe de l'adrénaline sur l'élément nerveux lui-même paraît encore douteuse ou pour le moins mal élucidée. Ce que nous a appris M. le professeur G. Dubreuil sur les conditions physiologiques de la douleur, à savoir que l'intensité des sensations est fonction de la richesse de l'irrigation sanguine, vient faire comprendre comment la vaso-constriction, déclanchée par l'injection d'adrénaline, suspend les effets d'une congestion génératrice de spasmes douloureux.

S'agirait-il d'une action locale fermant au moment opportun la porte des racines altérées à l'agent irritant mis en circulation lors de la décharge toxhémique, comme le soutient élégamment Bonnefon? S'agit-il, au contraire, d'un processus plus diffus et l'adrénaline n'agirait-elle pas, selon Marinesco et ses élèves, comme hypertenseur dans la crise aiguë d'hypotension avec hypoadrénalinémie qui caractérise la bouffée douloureuse du tabes?

Il est vraisemblable que chaque théorie contient sa part de vérité.

Point n'est besoin, d'ailleurs, d'invoquer, pour expliquer les heureux résultats que les expérimentateurs ont pu objectivement constater, une action problématiquement élective sur l'élément sanguin, sur le grand sympathique, ou même sur le protoplasma cellulaire des centres supérieurs de la région sous-chalamique, relai sympathique important où se localiserait, d'après Biedl, le centre de la douleur.

CONCLUSIONS

I. — L'adrénaline possède, en outre de ses diverses actions physiologiques, un pouvoir analgésique certain.

II. — Son application aux crises douloureuses graves des tabétiques a déjà donné entre les mains d'observateurs dignes de foi des résultats particulièrement encourageants. Les succès les meilleurs ont été obtenus au cours des poussées algiques réveillées par le traitement arsenical ou bismuthique.

III. — L'efficacité varie selon le mode d'administration du médicament; nulle par voie digestive, elle est à son maximum par voie sous-cutanée. La voie intraveineuse peut dans certains cas être dangereuse.

IV. — Les doses utiles semblent être comprises entre $\frac{3}{4}$ de milligramme et 1 mill. $\frac{1}{2}$ par jour en plusieurs injections hypodermiques de $\frac{1}{4}$ de milligramme en solution au millième, pratiquées à intervalles rapprochés.

V. — Il n'existe aucune contre-indication précise à l'emploi de cette méthode de traitement des crises douloureuses des tabétiques.

Vu : *Le Doyen,*

C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

R. CRUCHET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 8 décembre 1923.

Pour le Recteur de l'Académie :

Le Doyen délégué,

C. SIGALAS.

BIBLIOGRAPHIE

- BONNEFON. — Le pouvoir analgésique de l'adrénaline. Réunion biologique de Bordeaux, 7 février 1922.
- BERNARDBEIG. — Traitement des douleurs pelviennes par les injections épidurales de sérum adrénaliné. *Toulouse médical*, 15 octobre 1923.
- CARNOT et JOSSERAND. — Comptes rendus de la Société de biologie, 1902. Thèse de Paris, 1903.
- CASTELLI et TINEL. — Pathogénie des crises des tabétiques. *Medical record*, 1913, in *Revue neurologique*, 3 mai 1923.
- DUBREUIL (G.). — Essai pathologique sur la douleur. Réunion biologique de Bordeaux, 7 décembre 1920.
- FAURE. — Pathogénie et thérapeutique des crises douloureuses des tabétiques. III^e Congrès international de neurologie, Gand, 1913.
- GAISBOEK. — L'adrénaline dans les syndromes douloureux articulaires et l'hémiplégie. *Archives allemandes de médecine clinique*, 1917, p. 121, fasc. 4-6.
- GRINSTEIN. — La vagotonie et la sympathiconie dans le tabes. *Journal de neurologie et de psychiatrie russe*, 1914, n^o 4.
- LÉPINE. — Le traitement de la névralgie faciale par l'adrénaline. Société médicale des hôpitaux de Lyon, 13 décembre 1921.
- IEREDDE. — Action du salvarsan sur les phénomènes douloureux du tabes. *Bulletin de la Société française de dermatologie*, juillet 1912.
- LESNÉ et DREYFUS. — Comptes rendus de la Société de biologie, 1912 1913.

- LIPPMANN. — Traitement des douleurs fulgurantes du tabes par le bromure de sodium intrarachidien. *Gazette hebdomadaire de médecine allemande*, 23 février 1923.
- LORTAT et JACOB. — Le traitement du tabes. *Actualités thérapeutiques*, 1913.
- MOLIN DE TEYSSIEU. — Traitement des crises douloureuses des tabétiques par les injections sous-cutanées d'adrénaline. Société de médecine et de chirurgie de Bordeaux, décembre 1923.
- PAULIAN. — La tension artérielle chez les tabétiques; les crises hypotensives. *Bulletins et mémoires de la Société de médecine des hôpitaux de Paris*, mars 1921.
- Sur une nouvelle action thérapeutique de l'adrénaline. *Annales des laboratoires Clin*, 1923.
- ROGER et BAUMEL. — Traitement des crises douloureuses tabétiques par injections sous-arachnoïdiennes de novocaïne et de sulfate de magnésie. Société des sciences médicales de Montpellier, février 1912.
- SAINTON. — Traitement du tabes. Consultations médicales françaises. Poinat, éditeur, Paris.
- SCHMERGELD. — Glandes surrénales chez les tabétiques. Pathogénie de l'hypertension tabétique. *Tribune médicale*, 6 février 1909.
- SICARD et LERMOYEZ. — Crises algiques des tabétiques. Leur traitement par l'adrénaline. Société médicale des hôpitaux de Paris, 12 mai 1922.
- SICARD et PARAF. — Traitement de la crise tabétique grave. Société de neurologie de Paris, décembre 1920.
- VAQUEZ. — Hypertension paroxystique aiguë. *Paris médical*, p. 50, 1920.
- WAGNER, VON GAUREG, BAYER (G.). — Action thérapeutique et antinévralgique de l'adrénaline. *Manuel d'organothérapie*, Leipzig, 1914, p. 311.

